

FILE COPY OF CHINESE APPLICATION FOR INVENTION

RECEIVED
CENTRAL FAX CENTER
FEB 03 2010

YOUR REF:

OUR REF: 101770EB

APPLICANT(S): 清华大学

TITLE: 微加工制作的二维光学编码器及应用

FILING DATE: 01-02-23

APPLICATION NO.: 01104318.0

CONVENTION: 无

NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED

Head Office
Units 1805-6, 18/F, Greenfield Tower
Concordia Plaza, No.1 Science
Museum, Tsimshatsui East, Kowloon
Hong Kong

Beijing Office
10F, Block A, Investment Plaza
27 Jinrongdajie
Beijing 100032
China

权 利 要 求

- 1、一种二维光学编码器，该编码器采用适当的基底材料制成，该基底材料上具有以微加工方法加工出的二维光学编码。
- 2、根据权利要求 1 所述的二维光学编码器，其特征在于所述的基底材料包括硅、玻璃、塑料、化学聚合物、磁性材料、碳、金属或是它们的组合。
- 3、根据权利要求 1 所述的二维光学编码器，其特征在于所述的二维光学编码包括光栅、孔状编码、黑白条形编码。
- 4、一种应用于化合物合成反应的承载器，具有用于合成化合物的表面，其特征在于该承载器上设置有以微加工方法加工出的二维光学编码，该二维光学编码表示该承载器需要进行的一系列化合物合成反应，并可用于确定反应产物的类别。
- 5、根据权利要求 4 所述的承载器，其特征在于所述的承载器采用球缺形，在该承载器的平面部分上加工出相应的二维光学编码，其球面部分用于合成化合物。
- 6、一种用于标记物质的承载器，具有用于结合物质的表面，其特征在于该承载器上设置有以微加工方法加工出的二维光学编码，该二维光学编码用于确定该承载器上所携带的物质的种类。
- 7、根据权利要求 6 所述的承载器，其特征在于所述的承载器采用球缺形，在该承载器的平面部分上加工出相应的二维光学编码，其球面部分可以用于结合物质。
- 8、根据权利要求 4 或 6 所述的承载器，其特征在于所述的承载器之形状采用正方体、长方体、圆柱体、圆锥体、棱柱体、棱锥体、圆台体中之任意一种形状。
- 9、根据权利要求 4 所述的承载器，其特征在于所述承载器之未编码区域之表面具有化学修饰层，并连接有可切割臂。
- 10、根据权利要求 9 所述的承载器，其特征在于所述的可切割

臂采用光可切割臂、酶可切割臂、温度可切割臂，并且保证后续的化学合成反应均是在该可切割臂上连接下去。

11、一种利用权利要求 1 所述的二维光学编码器所实施的大规模化合物合成反应之控制方法，在该方法中，以该二维光学编码器作为承载器，根据该二维光学编码器的编码，控制该编码器进入相应的反应池进行化合物合成反应。

12、根据权利要求 11 所述的控制方法，该方法包括以下步骤：

(1) 以二维光学编码表示需要进行的合成反应及反应后相应的产物，将多个分别具有唯一性编码的二维光学编码器混合在一起，对其未编码区域进行表面化学修饰；

(2) 让各光学编码器依此通过可识别该编码器之编码的分选装置，并由编码器之编码决定该编码器应输送到哪个反应池中；

(3) 各编码器进入相应的反应池进行化合物合成反应；

(4) 每一次合成反应结束后，都将各编码器再次混合在一起，根据编码器上的编码，由分选装置再次进行分选，通过识别编码器上的下一个编码进行新的分选，各编码器进入新的、相应的反应池，进行新的化合物合成反应，直到完成所有的合成反应。

13、根据权利要求 12 所述的控制方法，其特征在于所述分选装置上设有一个每次只适于一个光学编码器通过的小通道，存在于溶液中的光学编码器在一定的外力作用下通过该通道，设置在该通道附近之用于识别编码器上编码的读码器读取该光学编码器的编码。

14、根据权利要求 13 所述的控制方法，其特征在于所述施加于光学编码器或是其上所带物质上之外力包括介电行波、磁场行波或声场行波所产生之作用力，该作用力施加于二维光学编码器或是其上所带物质，以使得反应体系通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道，进行分选。

15、根据权利要求 13 所述的控制方法，其特征在于所述施加于

光学编码器上之外力包括使用电渗泵、机械泵或电液-动泵(electrohydrodynamic pump)所产生之作用力,该作用力施加于反应体系的溶液,以使溶液携带着二维光学编码器及其其上的物质通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道,进行分选。

16、根据权利要求 12 或 13 所述的控制方法,其特征在于经过分选装置对编码器之编码的识别后,编码器将被输送到所述通道后面的各个反应池中,通过读取的编码器之编码信号,可以将相应的反应池与通道相连接,让对应的编码器进入相应的反应池中,进行下一步合成反应。

17、一种生物芯片,其特征在于,该生物芯片包括多个以微加工方法加工出的二维光学编码器,该光学编码器与生物物质或化学物质相连,每一个光学编码器所带有的二维光学编码表示该编码器处所连接之生物物质或化学物质的种类。

18、根据权利要求 17 所述的生物芯片,其特征在于所述的生物物质包括 DNA、RNA、肽、蛋白质、抗原、抗体、糖、脂类、细胞因子、激素或是它们的复合物、细胞、病毒。

19、一种利用权利要求 17 所述的生物芯片实现的物质检测方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 将物质体做上特殊标记;

(2) 以二维光学编码器之编码表示其所固定之生物物质或化学物质的种类,将带有不同生物物质或化学物质的多个二维光学编码器与物质体进行化学反应;

(3) 反应完成后,对光学编码器经过严格度清洗;

(4) 让这些光学编码器依次通过一个特殊标记检测装置,检测带有标记的光学编码器,并读取光学编码器之编码,相应地可确定物质体的种类或数量。

说明书

微加工制作的二维光学编码器及应用

本发明涉及化学、制药和生物领域，具体的内容是设计并制作二维光学编码器，利用该编码器作为承载器，根据编码器上所带的编码在其上携带相应的物质，或是在其上进行相应的生物化学反应，检测时只要读取编码器上的编码即可知道在其之上携带的物质种类或是进行了哪些生化反应，通过确认所发生的生化反应种类就可以确定反应产物的类别。

在现代制药业中，药物的一个重要来源是通过筛选人工合成的化合物得到。随着组合化学技术的出现（组合化学是利用高分子载体快速同步合成先导物的类似物和衍生物的一种化学方法，它使过去的衍生物个体化合成方式发展成以串联和并联方式同步合成数以千计乃至数万个化合物的组合合成方式，这种根据母体化合物结构快速合成化合物群体，其结构范围又可以预测的方法能很快建立起庞大的化学衍生物库，使得先导化合物的化学修饰进程得以大大加快），研究人员可以合成根据一个先导物合成成千上万个类似物或衍生物，然后从中筛选出真正有效的药物分子。但是研究人员也面临一个问题就是如何快速并行地合成这些化合物，如何指导并监控化合物合成过程以确保得到正确的产物。

例如美国 IRORI 公司利用射频（radiofrequency, RF）技术进行化合物合成过程的标示与控制。首先，研究人员制作好微反应器，微反应器的表面是功能化的固相承载体，所有的化合物合成将在该承载体上完成。微反应器的内部是一个独特的识别码，用于标示该微反应器，每种微反应器之间的标示是不一样的。该识别码是由一个射频发生和接收电路实现，整个电路的用玻璃密封起来。当进行

化合物的合成时, 根据所需合成化合物的种类确定使用微反应器的种类, 如要合成 n 种化合物的话, 就需要 n 种具有不同标识符的微反应器。这样可以根据预先设定好的程序, 依照微反应器内不同的识别码来确定每次在微反应器上需要进行的合成反应种类 (识别码是通过射频输出, 不同的识别码对应不同的频率, 由外部接收装置接收后将微反应器输送到相应的反应器中进行合成反应)。这样, 当所有合成反应结束后, 将不同种的微反应器分开, 分别读取微反应器内的识别码, 由该识别码就可以知道在微反应器上进行了哪些合成反应, 并且这些合成反应的先后次序如何, 由此也可以推断出在该微反应器上反应产物的种类。反应产物是在微反应器的表面上, 可通过化学切割的方法将其取下, 并封装起来。该方法的最大好处是在合成不同的化合物时, 如果在某一步它们需要进行相同的反应, 那么可以在同一个反应器内同时进行, 而不必分开进行, 并且该过程可以自动化。但是, 这种射频发生和接收电路装置结构比较复杂, 成本也较高, 另外, 射频装置发射电磁波需要外加能量, 如在射频装置中加入供电设备, 如电池, 所以使用有一定的时效限制。

当前在化学、制药和生物领域, 需要进行大规模的化学反应, 其中, 对于参与反应的每一个单元的识别与控制尤其重要。

另外, 在药物筛选过程中, 待筛选的组合化合物库中的化合物数目成千上万, 如何实现高通量的筛选是非常关键的。美国的 Luminex 公司有一项称为 LabMAP (Multi-Analyte Profiling assay) 的技术可以成功的进行对化合物的高通量筛选。该公司利用自己在化学荧光技术方面的优势, 在微珠体表面包裹一层特定化学物质, 该物质能在特定频率的激光激发下产生不同颜色的荧光。Luminex 可以制出 100 种这样的荧光微珠体。这样, 在不同种类微珠体上接上不同的生物物质或化学物质。同时将待反应靶分子作标记, 进行化学反应。反应后, 将这样的微珠体逐个通过自动化的分选装置。首先,

检测靶分子的标记，即判断靶分子是否和正在检测的这个微珠体上的生物物质或化学物质发生了反应。如果有信号，即靶分子和正在检测的这个微珠体上的生物物质或化学物质发生了反应，再以特定频率的激光激发微珠体表面包裹的化学物质，通过检测该化学物质激发出荧光的颜色，可以得知微珠体上生物物质或化学物质的种类。这样，在一次反应中可以同时对 100 种反应类型进行检测，实现了高通量的目的。

本发明所述的二维光学编码器的最初设计思想是来源于寻找一种能够实现上述射频微反应器和荧光微珠体进行标识功能的替代装置，而后我们又发现这样的二维光学编码器除了大规模化合物合成，化合物高通量筛选以外，还可以用于制作生物芯片等其它领域。

本发明的目的之一在于提供一种结构简单、成本低、使用期限长、编码灵活的编码器，可广泛适用于化学、制药和生物领域，用于对参与化学反应的每一个单元的识别或自动控制。

本发明的目的之二在于提供一种应用于大规模化合物合成反应或用于标记物质的承载器，该承载器结构简单，成本低，使用期限长。

本发明的目的之三在于提供一种应用二维光学编码器所实现的大规模化合物合成反应的控制方法，该控制方法的成本较低

本发明的目的之四在于提供一种利用二维光学编码器制作的生物芯片及利用该生物芯片实现的物质检测方法，该生物芯片可以方便地检测其中每一个生物物质或化学物质的种类，用户可根据需要确定所需要的探针组合，使用方便，该生物芯片及其所实现的物质检测方法尤其适用于对反应后生物物质或化学物质的高通量筛选。

本发明的技术方案如下：

本发明中所述的二维光学编码器采用适当的基底材料制成，通过微加工方法在基底材料上加工出各种类型的二维光学编码。

制作二维光学编码器的基底材料可以是硅、玻璃、塑料或化学聚合物、磁性材料、碳、金属或是它们的组合。二维光学编码器中的二维光学编码可以是光栅、孔状编码或黑白条形码等，一般可采用其中的任一种。二维光学编码器的尺寸可以从1微米到几个厘米，可以根据实际需要加工成各种不同的形状，并且在二维光学编码器上的编码可以只处于编码器的某一部分，并不影响编码器其它部分的功能。由于每个二维光学编码器都具有能代表其本身的特殊编码，且该编码为物理性标记，所以二维光学编码器具有广泛的用途。

二维光学编码器结构及加工工艺都比较简单，成本低，如果使用微加工工艺大规模生产，其成本会相当低廉，而且二维光学编码器一次制成后经久耐用，光学编码的检测也容易实现；另一方面，在理论上，光学编码的组合可以有无穷多种，编码的灵活性高，编码容量大，因此特别适合于大规模化合物反应及生物物质或化学物质的高通量筛选。

本发明之一种应用于化合物合成反应的承载器，具有用于合成化合物的表面，在该承载器上设置有以微加工方法加工出的二维光学编码，该二维光学编码表示该承载器需要进行的一系列化合物合成反应，并可用于确定反应产物的类别。

由于本发明是采用二维光学编码器作为承载器，因此该承载器结构简单，成本低，使用期限长。

在优选的实施例中，所述的承载器采用球缺形，在该承载器的平面部分上加工出相应的二维光学编码，其球面部分用于合成化合物。这种承载器可以漂浮在溶液上，由设置其上方的读码器识别后以实现化学反应的控制，例如根据其编码快速地对承载器进行分选

以决定其下一步所要进行的合成反应：这种承载器也可以悬浮在溶液中，由设置在其周围的读码器识别后以实现化学反应的控制。所述承载器之未编码区域之表面具有化学修饰层，并连接有可切割臂，该可切割臂连接在所合成之化合物与该承载器之间。所述的可切割臂采用光可切割臂、酶可切割臂、温度可切割臂，并且保证后续的化学合成反应均是在该可切割臂上连接下去。

本发明之一种用于标记物质的承载器，具有用于结合物质的表面，该承载器上设置有以微加工方法加工出的二维光学编码，该二维光学编码用于确定该承载器上所携带的物质的种类。

该承载器结构简单，成本低，使用期限长。

在优选的实施例中，所述的承载器采用球缺形，在该承载器的平面部分上加工出相应的二维光学编码，其球面部分用于结合物质。

上述的用于化合物合成反应或用于标记物质的承载器，其形状也可以采用圆柱体、圆锥体、正方体、长方体、棱柱、棱锥、圆台形等之任意一种形状，在这些形状的承载器上选定一个区域上加工出相应的二维光学编码，而其它区域用于合成化合物或是用于结合物质。

本发明揭示了一种大规模化合物合成反应之控制方法，在该方法中，以该二维光学编码器作为承载器，根据该二维光学编码器的编码，控制该编码器进入相应的反应池进行化合物合成反应。

所述的大规模化合物合成反应之控制方法，在优选的方案中，包括以下步骤：

(1) 以二维光学编码表示需要进行的合成反应及反应后相应的产物，将多个分别具有唯一性编码的二维光学编码器混合在一起，对其未编码区域进行表面化学修饰；

(2) 让各光学编码器依此通过可识别该编码器之编码的分选装置，并由编码器之编码决定该编码器应输送到哪个反应池中；

(3) 各编码器进入相应的反应池进行化合物合成反应;

(4) 每一次合成反应结束后, 都将各编码器再次混合在一起, 根据编码器上的编码, 由分选装置再次进行分选, 通过识别编码器上的下一个编码可以进行新的分选, 各编码器进入新的、相应的反应池, 进行新的化合物合成反应, 直到完成所有的合成反应。

其中所述分选装置上设有一个每次只适于一个编码器通过的小通道, 存在于溶液中的光学编码器在一定的外力作用下通过该通道, 设置在通道的附近之用于识别编码器上编码的读码器读取该光学编码器的编码。

上述之施加于二维光学编码器或是其上所带物质之外力包括介电行波、磁场行波或声场行波所产生之作用力, 即采用介电行波、磁场行波、声场行波的方法产生之作用力, 该作用力施加于二维光学编码器或是其上所带物质, 以使得反应体系通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道, 进行分选。

上述之施加于二维光学编码器或是其上所带物质之外力还包括使用电渗泵、机械泵或电液-动泵(electrohydrodynamic pump)所产生之作用力, 该作用力施加于反应体系的溶液, 以使溶液携带着二维光学编码器及其其上的物质通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道, 进行分选。

经过分选装置对编码器之编码的识别后, 编码器将被输送到所述通道后面的各个反应池中, 通过读取的编码器之编码信号, 可以将相应的反应池与通道相连接, 让对应的编码器进入相应的反应池中, 进行下一步合成反应。

在本发明的大规模化合物合成反应之控制方法中, 由于采用二维光学编码器作为承载器, 降低了成本, 而同时具有良好的标识功能, 可替代射频微反应器或荧光微珠体。

本发明进一步揭示了一种生物芯片, 该生物芯片包括多个以微

加工方法加工出的二维光学编码器，该光学编码器与生物物质或化学物质相连，每一个光学编码器所带有的二维光学编码表示该编码器处所连接之生物物质或化学物质的种类。在二维光学编码器的非编码区域修饰有用于固定生物物质或化学物质的功能层。

在该生物芯片之应用中，上述的生物物质包括 DNA、RNA、肽、蛋白质、抗原、抗体、糖、脂类、细胞因子、激素或是它们的复合物、细胞、病毒。生物物质或化学物质较常见的一种形式就是生物芯片上的探针分子。

生物芯片的概念源自于计算机芯片，狭义的生物芯片即微阵列芯片，其分析的基本单位是在一定尺寸的基片（如硅片、玻璃、塑料和尼龙膜等）表面有序的以点阵方式排列的一系列固定于一定位置的可选址的识别分子，这样的每一个分子都可以视为一个传感器的探头。在一定的条件下进行结合反应，结果利用荧光法、化学发光法或是同位素法显示，再用扫描仪等光学器件记录，最后通过专门的计算机软件进行分析。广义的生物芯片是指能对生物分子进行快速并行处理和分析的微型固体薄型器件。那么将现有的任何生物化学反应微缩化和快速化的器件被归总为生物芯片。如 PCR 芯片、阵列毛细管电泳芯片等。本发明上述的生物芯片正是属于一种广义的生物芯片。这种生物芯片可以方便地检测其中每一个二维光学编码器所固定之生物物质或化学物质的种类，用户可根据需要确定所需要的探针组合，使用方便，该生物芯片由于采用二维光学编码，使其尤其适用于对大量反应后生物物质或化学物质的高通量筛选。

本发明还揭示了一种利用上述的生物芯片所实现的物质检测方法，该方法包括以下步骤：

- (1) 将物质体做上特殊标记；
- (2) 以二维光学编码器之编码表示其所固定之生物物质或化学

物质的种类，将带有不同生物物质或化学物质的多个二维光学编码器与物质体进行化学反应；

(3) 反应完成后，对光学编码器经过严格度清洗；

(4) 让这些光学编码器依次通过一个特殊标记检测装置，检测带有标记的光学编码器，并读取光学编码器之编码，相应地可确定物质体的种类或数量。

上述的特殊标记可以采用荧光标记、同位素标记等等。

在上述的物质检测方法中，由于采用二维光学编码作为生物物质或化学物质的载体，可以非常方便地确定物质体的种类或数量，并适用于对反应后生物物质或化学物质的高通量筛选。

本发明之二维光学编码器可广泛应用于化学、制药和生物领域。

以下结合附图和实施例进一步说明本发明。

图 1 是使用本发明之二维光学编码器进行化合物合成的过程示意图：

图 2 是本发明之二维光学编码器所采用的三种编码方式；

图 3 是应用于化合物合成反应的承载器之一实施例在实际应用中处于分选状态的示意图；

图 4 是本发明之生物芯片的二维光学编码器进行物质检测之实施例的示意图。

由于每种二维光学编码器都具有能代表其唯一性的光学编码，所以类似于上面所述的美国 IRORI 公司采用的射频技术一样，二维光学编码器也可应用于化合物的合成。例举一个二维光学编码器应用于大规模化合物合成之实施例，如图 1 所示是上述使用二维光学编码器进行化合物合成的过程示意图，需要合成三种化合物，每种化合物的合成过程为：化合物 W1 (a-b-c)，化合物 W2 (a-c-c)，化合物 W3 (b-a-c)，化合物 W4 (c-b-a)。这里 a、b、c 表示需要进行的合成反应及反应后相应的产物。取三种二维光学编码器，编码器

M1 的编码为 123, 编码器 M2 的编码为 133, 编码器 M3 的编码为 213。

首先设定编码 1 代表合成反应 a, 编码 2 代表合成反应 b, 依次类推, 编码 3 代表合成反应 c。将这三种编码器混合在同一个容器中, 对其未编码区域进行表面化学修饰, 先连接上一个可切割臂, 该可切割臂可以是光可切割、酶可切割、温度可切割等等, 并且保证后续化学合成反应均是在该可切割臂上连接下去。接着让编码器依次通过分选装置, 该分选装置上装有解码装置, 可以读取编码器上的编码, 并由编码决定该编码器应输运到哪个反应池中。如上述的三种编码器, 第一次通过分选装置时, 解码器只读取编码器上的第一个编码并由此进行分选, 编码器 M1、M2 将进入反应池 a 进行合成反应 a, 编码器 M3 进入反应池 b 进行合成反应 b。反应结束后, 将三个编码器再次混合在一起, 再次经过分选装置进行分选, 通过解码编码器上的第二个编码可以进行新的分选, 编码器 M3 进入反应池 a 进行合成反应 a, 编码器 M1 将进入反应池 b 进行合成反应 b, 编码器 M2 进入反应池 c 进行合成反应 c。由此类推, 每一次反应完成后都将所有编码器混合在一起后在根据编码器上相应位置的编码重新分选, 进行新的合成反应。等所有的反应都完成后, 相应需要合成的化合物就位于编码器的表面上, 将各种编码器分别封装保存, 使用时通过读取编码器上的编码就可以知道相应的化合物种类和结构, 由于化合物与编码器之间是通过一个可切割臂连接在一起的, 所以通过切割可切割臂可以容易得到相应的化合物。

图 1 中每一个包含 3 个小写字母(a, b, c)的矩形框为一个二维光学编码器, 其中的小写字母为根据其编码应进行的反应代码, 黑色圆中的大写字母(A, B, C)表示实际完成的反应之代码。

图 2 是举例的三种光学编码方式, 其中, (A) 为黑白条形码形编码, (B) 为光栅形编码, (C) 为孔形编码。

在上述方法中, 如何快速地进行二维光学编码器分选以决定其

下一步所要进行的合成反应是很关键的。在本发明的优选实施例中，如图 3 所示，采用的二维光学编码器是一个球缺形编码器 1 作为承载器，在编码器的平面部分上加工相应的光学编码，而球面部分用于合成化合物；该编码器 1 的密度合适，使得编码器可以漂浮在溶液上，这样，编码器带编码的平面将始终朝上。当混合好的编码器需要进行分选时，分选装置上有一小通道 2，该通道的尺寸大小只适于每次通过一个编码器，存在于溶液中的编码器将快速通过该通道，在通道的上方有用于识别编码器上编码的装置 3，经过读码器的识别后，编码器将被输送到通道后面的各个反应池中，通道后面可以是一个类似于分布收集器的装置，通过读码器给出的信号可以将相应的反应池与通道相连接，让对应的编码器进入相应的反应池中进行下一步合成反应。

在本发明的优选实施例 2 中，亦如图 3 所示，采用的二维球缺形光学编码器 1 作为承载器，在编码器的平面部分上加工相应的光学编码，而球面部分用于合成化合物。该编码器的密度合适，使得编码器可以悬浮在溶液中。当混合好的编码器需要进行分选时，分选装置上有一小通道 2，该通道的尺寸大小只适于每次通过一个编码器，存在于溶液中的编码器将快速通过该通道，在通道的四周有用于识别编码器上编码的装置 3，经过读码器的识别后，编码器将被输送到通道后面的各个反应池中，通道后面可以是一个类似于分布收集器的装置，通过读码器给出的信号可以将相应的反应池与通道相连接，让对应的编码器进入相应的反应池中进行下一步合成反应。

在上述之如图 3 所示的两个优选实施例中，所述之承载器也可以采用其它的形状，如圆锥体、圆柱体、正方体、长方体、棱柱体、棱锥体或圆台体等。所述之承载器通过分选装置之小通道 2 时，可以使用介电行波、磁场行波、声场行波的方法，通过对二维光学编

码器或是其上所带物质施加力的作用，以使得反应体系通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道，进行分选；也可以使用电渗泵、机械泵或电液-动泵(electrohydrodynamic pump)的方法，通过对反应体系的溶液施加力的作用，使溶液携带着二维光学编码器及其其上的物质通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道，进行分选。

本发明所述的二维光学编码器也可以用于制作各种生物芯片，如 DNA 芯片、蛋白芯片、多糖芯片等等。

传统的微阵列芯片是将一定数目的生物分子（即生物物质或化学物质）固定在一定的基底表面，标记自由溶液中的靶分子，标记方式通常为荧光、同位素等等。如果生物物质或化学物质和靶分子可以进行相应的生物化学反应，则生物物质或化学物质就因为和靶分子结合而带上了标记。在这里，生物物质或化学物质始终是检测的核心。通过检测生物物质或化学物质是否带有靶分子的标记，可以确定生物物质或化学物质和靶分子是否结合，即对生物物质或化学物质的标记是通过生物物质或化学物质和靶分子的化学反应实现的；另外，根据生物物质或化学物质在芯片上的位置，可以确定生物物质或化学物质的种类，即对生物物质或化学物质进行了位置标记，这个标记是与生物物质或化学物质和靶分子之间的化学反应无关的，是一种物理标记。扩展开去，对生物物质或化学物质的物理标记方式除了位置标记，还可以利用本发明中的二维光学编码器进行。

在利用二维光学编码器制作生物芯片时，首先，需制备带有不同编码的编码器 1，在编码器的非编码区域修饰上功能层，该功能层是用于生物物质或化学物质的固定化。例如，功能层可以是如下薄层（但不限于此）：单分子层、膜层、胶层、多孔或无孔的材料层。功能层也可以是生长在编码器表面上的一层附属层（通过微加工方法得到）。另外，功能层也可以通过直接对编码器表面分子进行化学

修饰而形成。理想状态下,除了待固定的生物物质或化学物质外,功能层不与其它分子发生非特异性结合,并且与待固定之生物物质或化学物质的特异结合是高效的。具体地说,功能层可以为亲水单分子层或疏水单分子层、亲水或疏水薄膜、亲水或疏水凝胶层、聚合物层、多孔或无孔材料和/或者这些材料的组合。单分子层膜是指单分子层(如 Langmuir-Blodgett 膜)。为固定核酸探针,可以使用在 Southern blot 和 Northern blot 所用的结合材料如硝化纤维或尼龙。蛋白和多肽可以通过各种物理或化学手段来结合(例如疏水)。例如,为了结合蛋白或多肽,可以将特定的受体如抗体或外源凝集素加到功能层上。根据目标分子及在编码器上所要进行的反应和分析,可以将不同的分子加到功能层上。这些为固定生物物质或化学物质而加到功能层上的分子称为功能团。功能团可以是(但不局限于)乙醛、二亚胺碳、琥珀酰亚胺酯、抗体、受体及外源凝集素。这些功能团还包括通过对编码器表面进行化学修饰而形成的化学团或分子位点。

以制作蛋白芯片为例,每一种用于制作探针的蛋白固定于一种光学编码器的功能层上,则该光学编码器上所带有的编码就代表该种探针蛋白,这样通过读取光学编码器上的编码就可以知道该编码器上带有的探针蛋白种类。利用这些编码器进行实验时,首先将样品溶液中的未知蛋白做上荧光标记,然后将带有不同探针蛋白的多种光学编码器加入到样品溶液中进行亲和反应。反应完成后再经过严格度清洗,然后让这些光学编码器依次通过一个检测装置,如图 4 所示,类似于上面图 3 中所示的分选装置,由一个微通道 2,微通道 2 大小正好容许一个光学编码器 1 通过,可以使用介电行波、磁场行波、声场行波的方法,通过对二维光学编码器或是其上所带物质施加力的作用,以使得反应体系通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道,进行分选:也可以使用电渗泵、机械泵或电液-动泵

(electrohydrodynamic pump)的方法,通过对反应体系的溶液施加力的作用,使溶液携带着二维光学编码器及其其上的物质通过这一每次只适于一个编码器通过的小通道,进行分选。通道的同一位置处有对应的上下两个窗口,在通道的下方窗口下有一个荧光检测装置 4,上方窗口上有一个读码器。当光学编码器依次通过该通道 2 时,如果该光学编码器 1 上固定的探针蛋白与样品中的未知蛋白发生了亲和反应,由于未知蛋白上带有荧光基团,所以该光学编码器通过检测窗口时,荧光检测装置 4 将检测到荧光信号并触发上方的读码器 3 读取光学编码器上的编码,根据读取的编码可以确定该光学编码器 1 上固定的探针蛋白种类,相应地也可以知道样品溶液中未知蛋白的种类。

这种生物芯片的优点在于使用者可自行将各种探针蛋白固定在加工好的二维光学编码器上形成各种带有探针蛋白的光学编码器并分别保存,然后根据每个实验的实际需要来确定所需的探针组合,使用方便。

为检测物质的种类或数量,在待检测物质中的靶分子上可以加以标记,如荧光标记,同位素标记等等。进行化学反应。反应后,使得二维光学编码器逐个通过检测装置。该检测装置除了能够识别二维光学编码器的光学编码外,还设置有能检测靶分子上标记的检测器。可以同时检测每个通过检测器的二维光学编码的种类以及其上的探针是否与靶分子发生了反应。

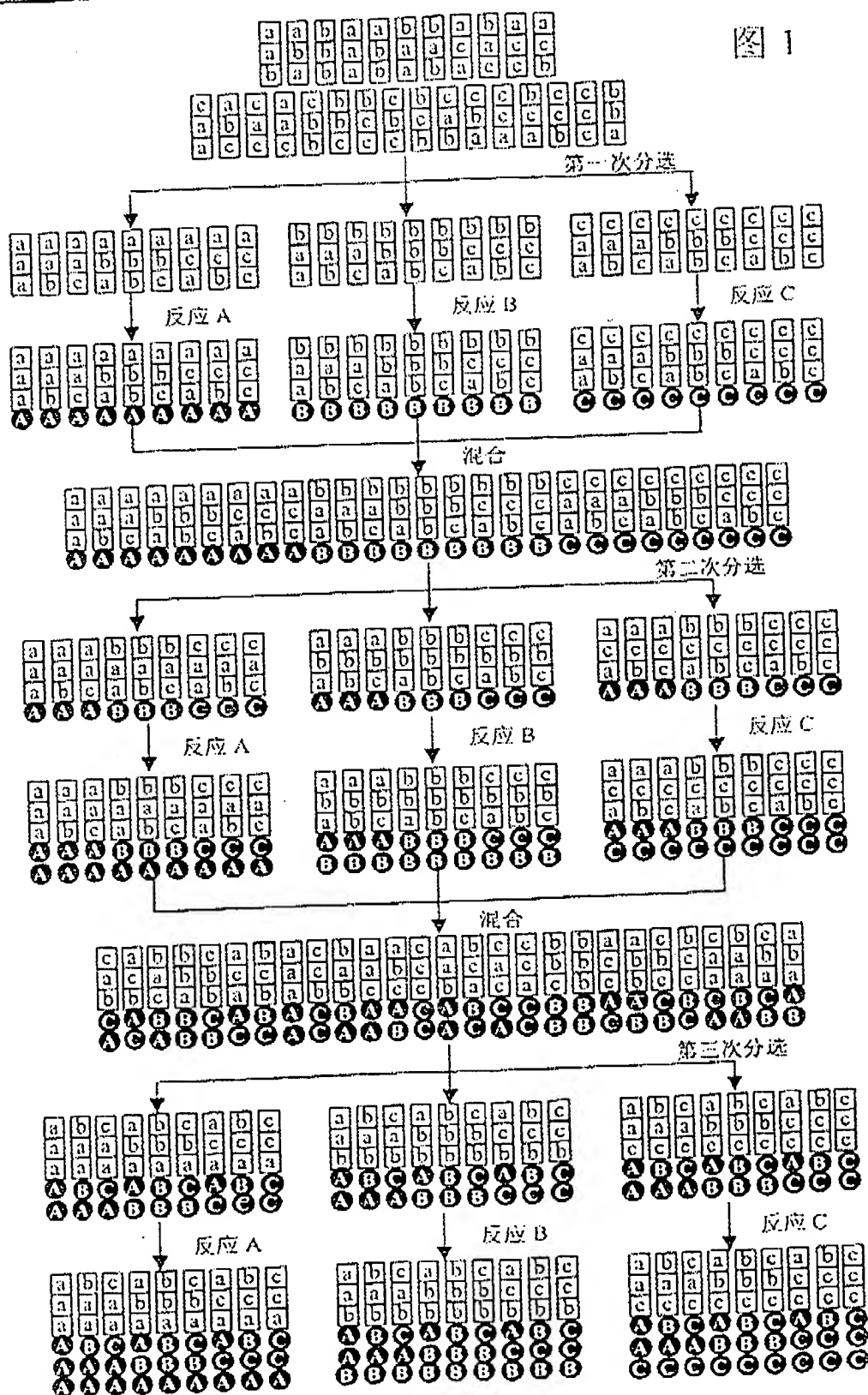
与 Luminex 公司的 LabMAP 技术相比,本发明的二维光学编码器的最大的优点在于,可以达到比 LabMAP 技术高的多的通量。由于化学发光物质本身和检测装置的限制,现在 Luminex 公司的可以分辨荧光微珠体的种类仅仅有 100 种,而二维光学编码器的种类显然远不止 100 种,理论上,光学编码的组合可以有无穷多种。另外,荧光微珠体是通过在普通的微珠体表面包裹一层化学发光物质,随着

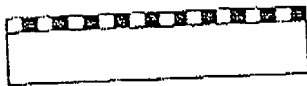
使用，荧光的发光效率、包被的牢固程度都应该被考虑在内。而二维光学编码器通过微加工方法制作，相对比较牢固耐用。

以上结合优选实施例对根据本发明的二维光学编码器及其应用进行了描述。本领域内的技术人员可以理解，上文中所提到的参数如数量、尺寸等均是示例性的而不应视为对本发明的限制。本发明的范围有后附的权利要求书限定。

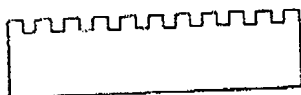
说明书摘要

一种二维光学编码器，该编码器采用适当的基底材料制成，该基底材料上具有以微加工方法加工出的二维光学编码。该二维光学编码器可作为承载器应用于大规模化合物合成以控制合成反应过程，也可用于制作生物芯片及化合物高通量筛选。本发明之二维光学编码器结构简单，成本低，使用期限长，编码灵活且编码容量大，用于对参与化学反应的单元识别或自动控制，广泛适用于化学、制药和生物领域。

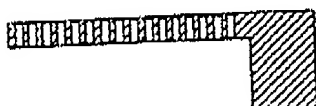




(A)



(B)



(C)

图 2

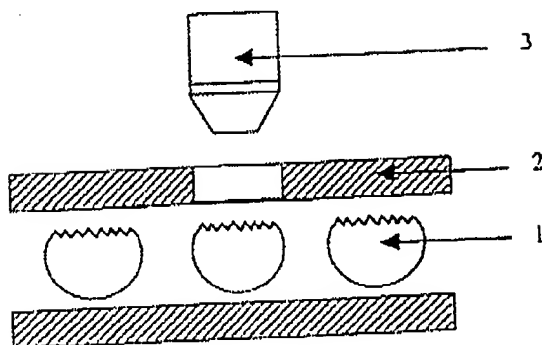


图 3

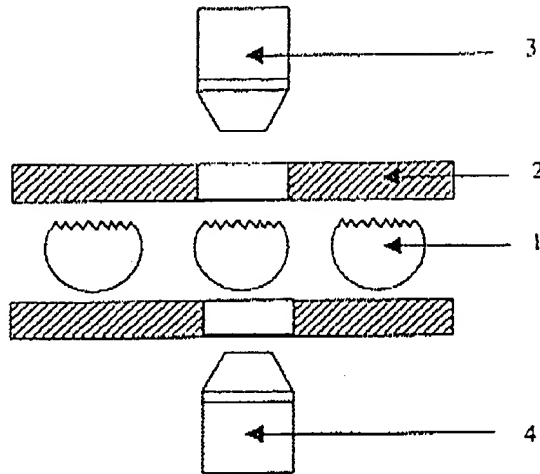


图 4